

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-201170

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)8月19日

C 07 D 215/56
A 61 K 31/47
31/495

A D Z

8413-4C

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全24頁)

⑮ 発明の名称 8-シアノー-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸類、それらの製造法およびこれらの化合物を含有する抗バクテリア剤

⑯ 特 願 昭63-14771

⑰ 出 願 昭63(1988)1月27日

優先権主張 ⑱ 1987年1月28日 ⑲ 西ドイツ (D E) ⑳ P3702393.4

㉑ 発 明 者 ミヒヤエル・シユリー ドイツ連邦共和国デー5068オーデントール・アムテレンジ-バー

㉒ 発 明 者 クラウス・グロエ ドイツ連邦共和国デー5068オーデントール・アムバツサートウルム 10

㉓ 出 願 人 バイエル・アクチエン ドイツ連邦共和国レーフェルクゼン (番地なし)
ゲゼルシャフト

㉔ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉
最終頁に続く

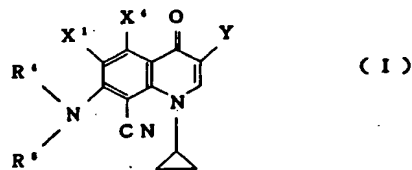
明 細 書

1 発明の名称

8-シアノー-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸類、それらの製造法およびこれらの化合物を含有する抗バクテリア剤

2 特許請求の範囲

1、式 I



式中、

Y はカルボキシル基、ニトリル基、エステル基-COOR¹または酸アミド基-CO-NR²R³を表わし、

R¹はアルキル、好ましくはC₁-C₄-アルキルを表わし、そして

R²およびR³は、互いに独立に水素またはアルキル、好ましくはC₁-C₄-アルキルを表わし、そして

R³は、また、置換されていてもよいフェニルであることができ、

X¹は水素、ニトロ、アルキル、好ましくはC₁-C₄-アルキル、またはハロゲン、好ましくはフッ素を表わし、

X²は水素またはハロゲン、好ましくはC₁またはF、またはアルキル、好ましくはC₁-C₄-アルキル、とくにメチルを表わし、

R²およびR³は、それらが結合する窒素原子と一緒に、5員または6員の複素環状環を形成し、前記複素環状環は、環構成員として、さらに、原子または基-O-、

-S-、-SO-、N-R⁴または

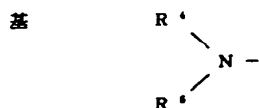
-CO-N-R⁴を含有することができ、

そしてC₁-C₂-アルキル、フェニルおよびシクロヘキシル（前記フェニルおよびシクロヘキシルは塩素、フッ素、臭素、メチル、フェニル、ヒドロキシル、メトキシ、ベンジルオキシ、ニトロまたはピペリジノで置換されていてもよい）、2-チエニル、ヒドロキシル、C₁-C₂-アルコキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、アミノメチル、メチルアミノメチルおよびエチルアミノメチルからなる群からの同一または異なる置換基で炭素原子上で1、2または3置換されていることができ、

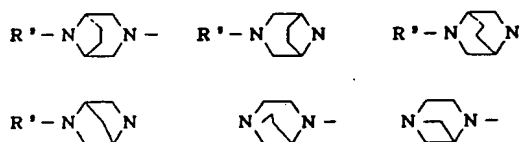
R⁴は水素、分枝鎖状もしくは直鎖状のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基（前記アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は1〜6個の炭素原子を有し、そして1個または2個のヒドロキシル、アルコキシ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換されていてもよく、前記アルキルアミノまたはジアルキルアミノは各場合

コキシおよびハロゲン、例えば、塩素、臭素またはフッ素からなる系列から1または2置換されていてもよい）、またはアミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ（前記アルキルアミノまたはジアルキルアミノは各場合アルキル基について1〜3個の炭素原子を有する）を表わし、

R⁵は直鎖状もしくは分枝鎖状のC₁-C₂-アルキルを表わし、あるいは



は、また、構造



の環系を表わすことができ、前記環系は環炭素上でメチルで置換されていてもよく、

アルキル基について1〜3個の炭素原子を有する）、シアノ基、アルコキシカルボニル基（前記アルコキシカルボニル基はアルコール部分において1〜4個の炭素原子を有する）、フェニルアルキル基（フェニルアルキル基はフェニル基において置換されていてもよく、そして脂肪族部分に4個までの炭素原子を有する）、フェナシル基（前記フェナシル基はヒドロキシル、メトキシ、塩素またはフッ素で1または2置換されていてもよい）、またはオキソアルキル基（前記オキソアルキル基は6個までの炭素原子を有する）を表わすか、あるいはさらにCOR⁷またはSO₂R⁸を表わし、R⁷は水素、直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル（前記アルキルは1〜4個の炭素原子を有し、そしてアミノ、アルコキシカルボニル（前記アルコキシカルボニルはアルコール部分において1〜3個の炭素原子を有する）、カルボキシル、C₁-C₂-アル

そして

R⁸は水素、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、ベンジルまたはp-アミノベンジルを表わす、

の8-シアノ-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸誘導体類、およびそれらの製薬学的に有用な水和物または塩類、好ましくはアルカリ金属塩類、アルカリ土類金属塩類、銀塩類およびグアニジニウム塩類、およびそれらのエステル類。

2、式中、

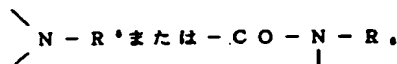
Yはカルボキシル基、ニトリル基またはエステル基-COOR¹を表わし、

R¹はメチルまたはエチルを表わし、

X¹はフッ素を表わし、

X²は水素を表わし、

R³およびR⁴は、それらが結合する窒素原子と一緒に、5員または6員の複素環族環を形成し、前記複素環族環は、環構成員として、さらに、酸素原子または基

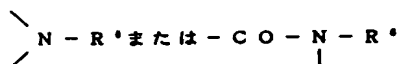


を含有することができ、そしてC₁-C₃-アルキル、シクロヘキシル、フェニル（前記フェニルは塩素、フッ素、臭素、メチル、フェニル、ヒドロキシル、メトキシ、ベンジルオキシ、ニトロまたはピペリジノで置換されていてもよい）、2-チエニルまたはヒドロキシルによって炭素原子上で1または2置換されていることができ、

R⁶は水素、分枝鎖状もしくは直鎖状のアルキル基（前記アルキル基は1~3個の炭素原子を有し、そして1個または2個のヒドロキシル基で置換されていてもよい）、フェナシル基、オキシアルキル基（前記オキシアルキル基は4個までの炭素原子を有する）または基COR⁷を置き、

R⁷は水素またはC₁-C₃-アルキルを置き、あるいは

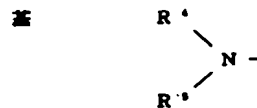
成員として、さらに、酸素原子または基



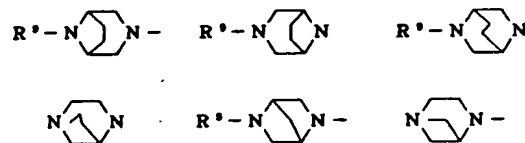
を含有することができ、そしてC₁-C₃-アルキル、シクロヘキシル、フェニル（前記フェニルは塩素、フッ素、臭素、メチル、フェニル、ヒドロキシル、メトキシ、ベンジルオキシ、ニトロまたはピペリジノで置換されていてもよい）、2-チエニルまたはヒドロキシルによって炭素原子上で1または2置換されていることができ、

R⁶は水素、直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基（前記アルキル基は1~3個の炭素原子を有し、そして1個または2個のヒドロキシル基で置換されていてもよい）、フェナシル基、オキシアルキル基（前記オキシアルキル基は4個までの炭素原子を有する）または基COR⁷を置き、

R⁷は水素またはC₁-C₃-アルキルを置き、



は、また、構造



の環系を置き換えることができ、そして

R⁶は水素またはメチルを置き、

特許請求の範囲第1項記載の式Iの化合物。

3、式中、

Yはカルボキシル基を置き、

R¹はメチルまたはエチルを置き、

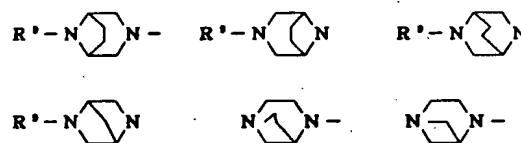
X¹はフッ素を置き、

X²は水素を置き、

R⁴およびR⁵は、それらが結合する窒素原子と一緒に、5員または6員の複素環族環を形成し、前記複素環族環は、環構

特許請求の範囲第1項記載の式Iの化合物。

4、ヒトおよび動物の体を治療的に処置する方法において使用するための、式I



式中、

Yはカルボキシル基、ニトリル基、エステル基-COOR¹または酸アミド基-CO-NR²R³を置き、

R¹はアルキル、好ましくはC₁-C₃-アルキルを置き、そして

R²およびR³は、互いに独立に水素またはアルキル、好ましくはC₁-C₃-アルキルを置き、そして

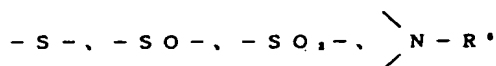
R⁶は、また、置換されていてもよいフェニルであることができ、

X¹は水素、ニトロ、アルキル、好ましく

は C_1-C_3 -アルキル、またはハロゲン、
好ましくはフッ素を被置、

X^4 は水素またはハロゲン、好ましくは C_1
または F 、またはアルキル、好ましくは
 C_1-C_3 -アルキル、とくにメチルを被置、

R^4 および R^5 は、それらが結合する窒素原子
と一緒に、5員または6員の複素
環族環を形成し、前記複素環族環は、環構
成員として、さらに、原子または基- O -、



または $-CO-N-R^4$ を含有することがで
き、そして C_1-C_3 -アルキル、フェニル
およびシクロヘキシル（前記フェニルおよ
びシクロヘキシルは塩素、フッ素、臭素、
メチル、フェニル、ヒドロキシル、メトキ
シ、ベンジルオキシ、ニトロまたはピペリ
ジノで置換されていてもよい）、2-チエ

ていてもよく、そして脂肪族部分に4個ま
での炭素原子を有する）、フェナシル基
（前記フェナシル基はヒドロキシル、メト
キシ、塩素またはフッ素で1または2置換
されていてもよい）、またはオキソアルキ
ル基（前記オキソアルキル基は6個までの
炭素原子を有する）を被置するか、あるいは
さらに $CO-R^7$ または SO_2-R^8 を被置、
 R^7 は水素、直鎖状もしくは分枝鎖状のアル
キル〔前記アルキルは1~4個の炭素原子
を有し、そしてアミノ、アルコキシカル
ボニル（前記アルコキシカルボニルはアル
コール部分において1~3個の炭素原子を
有する）、カルボキシル、 C_1-C_3 -アル
コキシおよびハロゲン、例えば、塩素、臭
素またはフッ素からなる系列から1または
2置換されていてもよい〕、またはアミノ、
アルキルアミノまたはジアルキルアミノ
（前記アルキルアミノまたはジアルキルア
ミノは各場合アルキル基について1~3個

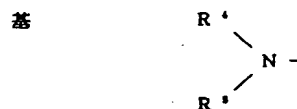
ニル、ヒドロキシル、 C_1-C_3 -アルコキ
シ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、
アミノメチル、メチルアミノメチルおよび
エチルアミノメチルからなる群からの同一
または異なる置換基で炭素原子上で1、2
または3置換されていることができ、

R^4 は水素、分枝鎖状もしくは直鎖状のアル
キル、アルケニルまたはアルキニル基

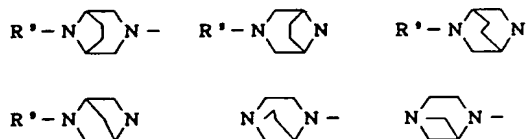
（前記アルキル、アルケニルまたはアルキ
ニル基は1~6個の炭素原子を有し、そし
て1個または2個のヒドロキシル、アルコ
キシ、アルキルアミノまたはジアルキルア
ミノで置換されていてもよく、前記アルキ
ルアミノまたはジアルキルアミノは各場合
アルキル基について1~3個の炭素原子を
有する）、シアノ基、アルコキシカルボニ
ル基（前記アルコキシカルボニル基はアル
コール部分において1~4個の炭素原子を
有する）、フェニルアルキル基（フェニル
アルキル基はフェニル基において置換され

の炭素原子を有する）を被置、

R^4 は直鎖状もしくは分枝鎖状の C_1-C_3 -
アルキルを被置、あるいは



は、また、構造



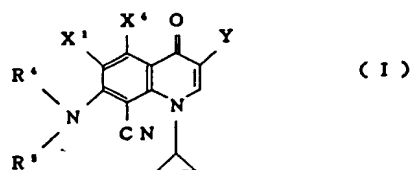
の環系を被置することができ、前記環系は環
炭素上でメチルで置換されていてもよく、
そして

R^5 は水素、メチル、エチル、ヒドロキシ
エチル、ベンジルまたは p -アミノベンジ
ルを被置、

の 8-シアノ-1-シクロプロピル-1,4-ジ
ヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸誘

導体類、およびそれらの製薬学的に有用な水和物または塩類、好ましくはアルカリ金属塩類、アルカリ土類金属塩類、銀塩類およびグアニジニウム塩類、およびそれらのエステル類。

5、式 I



式中、

Yはカルボキシル基、ニトリル基、エステル基-COOR¹または酸アミド基-CO-NR²R³を表わし、

R¹はアルキル、好ましくはC₁-C₄-アルキルを表わし、そして

R²およびR³は、互いに独立に水素またはアルキル、好ましくはC₁-C₄-アルキルを表わし、そして

メトキシ、ベンジルオキシ、ニトロまたはピペリジノで置換されていてもよい)、2-チエニル、ヒドロキシル、C₁-C₄-アルコキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、アミノメチル、メチルアミノメチルおよびエチルアミノメチルからなる群からの同一または異なる置換基で炭素原子上で1、2または3置換されていることができ、

R⁴は水素、分枝鎖状もしくは直鎖状のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基(前記アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は1~6個の炭素原子を有し、そして1個または2個のヒドロキシル、アルコキシ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換されていてもよく、前記アルキルアミノまたはジアルキルアミノは各場合アルキル基について1~3個の炭素原子を有する)、シアノ基、アルコキシカルボニル基(前記アルコキシカルボニル基はアル

R²は、また、置換されていてもよいフェニルであることができ、

X¹は水素、ニトロ、アルキル、好ましくはC₁-C₄-アルキル、またはハロゲン、好ましくはフッ素を表わし、

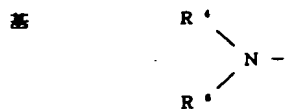
X²は水素またはハロゲン、好ましくはC₁またはF、またはアルキル、好ましくはC₁-C₄-アルキル、とくにメチルを表わし、

R⁴およびR³は、それらが結合する窒素原子と一緒に、5員または6員の複素環族環を形成し、前記複素環族環は、環構成員として、さらに、原子または基-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、

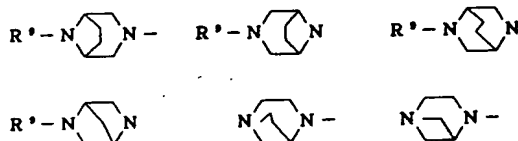
$$\begin{array}{c} | \\ \diagup \text{N-R}^4 \text{または} -\text{CO}-\text{N}-\text{R}^3 \text{を含有す} \\ \diagdown \end{array}$$
 ることができ、そしてC₁-C₄-アルキル、フェニルおよびシクロヘキシル(前記フェニルおよびシクロヘキシルは塩素、フッ素、臭素、メチル、フェニル、ヒドロキシル、

コール部分において1~4個の炭素原子を有する)、フェニルアルキル基(フェニルアルキル基はフェニル基において置換されていてもよく、そして脂肪族部分に4個までの炭素原子を有する)、フェナシル基(前記フェナシル基はヒドロキシル、メトキシ、塩素またはフッ素で1または2置換されていてもよい)、またはオキソアルキル基(前記オキソアルキル基は6個までの炭素原子を有する)を表わすか、あるいはさらにCOR⁵またはSO₂R⁵を表わし、R⁵は水素、直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル[前記アルキルは1~4個の炭素原子を有し、そしてアミノ、アルコキシカルボニル(前記アルコキシカルボニルはアルコール部分において1~3個の炭素原子を有する)、カルボキシル、C₁-C₄-アルコキシおよびハロゲン、例えば、塩素、臭素またはフッ素からなる系列から1または2置換されていてもよい]、またはアミノ、

アルキルアミノまたはジアルキルアミノ
(前記アルキルアミノまたはジアルキルア
ミノは各場合アルキル基について1~3個
の炭素原子を有する)を表わし、
 R^3 は直鎖状もしくは分枝鎖状の C_1-C_3 -
アルキルを表わし、あるいは



は、また、構造



の環系を表わすことができ、前記環系は環
炭素上でメチルで置換されていてもよく、
そして

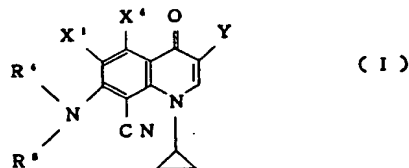
R^3 は水素、メチル、エチル、ヒドロキシ
エチル、ベンジルまたはp-アミノベンジ



式中、

R^1 および R^2 は前述の意味を有する、
のアミン類と、適当ならば酸結合剤の存在下に、
反応させることを特徴とする前記方法。

6、式I



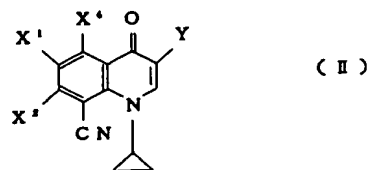
式中、

Yはカルボキシ基、ニトリル基、エステ
ル基- $COOR^1$ または酸アミド基- $CONR^2R^3$ を表わし、

R^1 はアルキル、好ましくは C_1-C_3 -ア
ルキルを表わし、そして

ルを表わす、

の8-シアノ-1-シクロプロピル-1,4-ジ
ヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸誘
導体類、およびそれらの製薬学的に有用な水和物
または塩類、好ましくはアルカリ金属塩類、アル
カリ土類金属塩類、銀塩類およびグアニジニウム
塩類、およびそれらのエステル類を製造する方法
であって、式II



式中、

基 X^1 、 X^2 およびYは前述の意味を有し、
そして

X^3 はハロゲン、好ましくは塩素またはフッ
素を表わす、

のキノリンカルボン酸誘導体類を、式III

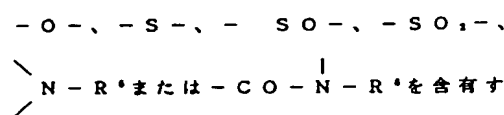
R^1 および R^2 は、互いに独立に水素または
アルキル、好ましくは C_1-C_3 -アルキル
を表わし、そして

R^3 は、また、置換されていてもよいフェ
ニルであることができ、

X^1 は水素、ニトロ、アルキル、好ましく
は C_1-C_3 -アルキル、またはハロゲン、
好ましくはフッ素を表わし、

X^2 は水素またはハロゲン、好ましくはC
1またはF、またはアルキル、好ましくは
 C_1-C_3 -アルキル、とくにメチルを表わ
し、

R^1 および R^2 は、それらが結合する窒素原
子と一緒に、5員または6員の複素
環族環を形成し、前記複素環族環は、環構
成員として、さらに、原子または基



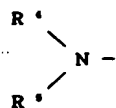
フェニルおよびシクロヘキシル（前記フェニルおよびシクロヘキシルは塩素、フッ素、臭素、メチル、フェニル、ヒドロキシル、メトキシ、ベンジルオキシ、ニトロまたはビペリジノで置換されていてもよい）、2-チエニル、ヒドロキシル、 C_1-C_4 -アルコキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、アミノメチル、メチルアミノメチルおよびエチルアミノメチルからなる群からの同一または異なる置換基で炭素原子上で1、2または3置換されていることができ、

R^1 は水素、分枝鎖状もしくは直鎖状のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基（前記アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は1～6個の炭素原子を有し、そして1個または2個のヒドロキシル、アルコキシ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換されていてもよく、前記アルキルアミノまたはジアルキルアミノは各場合

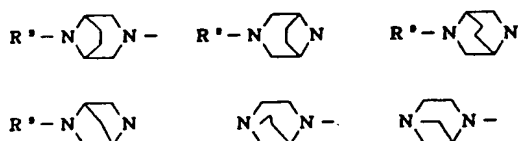
コキシおよびハロゲン、例えば、塩素、臭素またはフッ素からなる系列から1または2置換されていてもよい）、またはアミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ（前記アルキルアミノまたはジアルキルアミノは各場合アルキル基について1～3個の炭素原子を有する）を置き、

R^1 は直鎖状もしくは分枝鎖状の C_1-C_4 -アルキルを置き、あるいは

基



は、また、構造



の環系を置き換えることができ、前記環系は環炭素上でメチルで置換されていてもよく、

アルキル基について1～3個の炭素原子を有する）、シアノ基、アルコキシカルボニル基（前記アルコキシカルボニル基はアルコール部分において1～4個の炭素原子を有する）、フェニルアルキル基（フェニルアルキル基はフェニル基において置換されていてもよく、そして脂肪族部分に4個までの炭素原子を有する）、フェナシル基（前記フェナシル基はヒドロキシル、メトキシ、塩素またはフッ素で1または2置換されていてもよい）、またはオキソアルキル基（前記オキソアルキル基は6個までの炭素原子を有する）を置き、あるいはさらに COR^1 または SO_2R^1 を置き、 R^1 は水素、直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル（前記アルキルは1～4個の炭素原子を有し、そしてアミノ、アルコキシカルボニル（前記アルコキシカルボニルはアルコール部分において1～3個の炭素原子を有する）、カルボキシル、 C_1-C_4 -アル

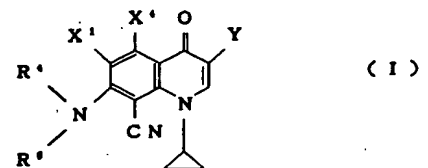
そして

R^1 は水素、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、ベンジルまたは

-アミノベンジルを置き、

の8-シアノ-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸誘導体類、およびそれらの製薬学的に有用な水和物または塩類、好ましくはアルカリ金属塩類、アルカリ土類金属塩類、銀塩類およびグアニジニウム塩類、およびそれらのエステル類を含有することを特徴とする薬物。

7、薬物を調製するための、式I



式中、

Yはカルボキシル基、ニトリル基、エステ

ル基-COOR¹または酸アミド基-CO
NR¹R²を置き、

R¹はアルキル、好ましくはC₁-C₄-アル
キルを置き、そして

R²およびR³は、互いに独立に水素または
アルキル、好ましくはC₁-C₄-アルキル
を置き、そして

R³は、また、置換されていてもよいフェ
ニルであることができ、


X¹は水素、ニトロ、アルキル、好ましく
はC₁-C₄-アルキル、またはハロゲン、
好ましくはフッ素を置き、

X²は水素またはハロゲン、好ましくはC
1またはF、またはアルキル、好ましくは
C₁-C₄-アルキル、とくにメチルを置き、

R⁴およびR⁵は、それらが結合する窒素原
子と一緒に、5員または6員の複素
環族環を形成し、前記複素環族環は、環構
成員として、さらに、原子または基-O-

して1個または2個のヒドロキシル、アル
コキシ、アルキルアミノまたはジアルキル
アミノで置換されていてもよく、前記アル
キルアミノまたはジアルキルアミノは各場
合アルキル基について1~3個の炭素原子
を有する)、シアノ基、アルコキシカルボ
ニル基(前記アルコキシカルボニル基はアル
コール部分において1~4個の炭素原子
を有する)、フェニルアルキル基(フェニ
ルアルキル基はフェニル基において置換さ
れていてもよく、そして脂肪族部分に4個
までの炭素原子を有する)、フェナシル基
(前記フェナシル基はヒドロキシル、メト
キシ、塩素またはフッ素で1または2置換
されていてもよい)、またはオキソアルキ
ル基(前記オキソアルキル基は6個までの
炭素原子を有する)を置き、あるいは
さらにCOR¹またはSO₂R²を置き、

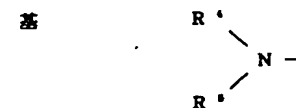
R¹は水素、直鎖状もしくは分枝鎖状のアル
キル[前記アルキルは1~4個の炭素原

-S-、SO-、-SO₂-、N-R²ま

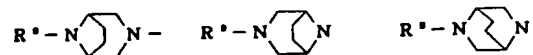
たは-CO-N-R²を含有することがで
き、そしてC₁-C₄-アルキル、フェニル
およびシクロヘキシル(前記フェニルおよ
びシクロヘキシルは塩素、フッ素、臭素、
メチル、フェニル、ヒドロキシル、メトキ
シ、ベンジルオキシ、ニトロまたはピペリ
ジノで置換されていてもよい)、2-チエ
ニル、ヒドロキシル、C₁-C₄-アル
コキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミ
ノ、アミノメチル、メチルアミノメチルお
よびエチルアミノメチルからなる群からの
同一または異なる置換基で炭素原子上で1、
2または3置換されていることができ、
R²は水素、分枝鎖状もしくは直鎖状のアル
キル、アルケニルまたはアルキニル基
(前記アルキル、アルケニルまたはアル
キニル基は1~6個の炭素原子を有し、そ

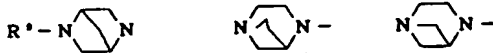
子を有し、そしてアミノ、アルコキシカル
ボニル(前記アルコキシカルボニルはアル
コール部分において1~3個の炭素原子を
有する)、カルボキシル、C₁-C₄-アル
コキシおよびハロゲン、例えば、塩素、臭
素またはフッ素からなる系列から1または
2置換されていてもよい)、またはアミノ、
アルキルアミノまたはジアルキルアミノ
(前記アルキルアミノまたはジアルキルア
ミノは各場合アルキル基について1~3個
の炭素原子を有する)を置き、

R²は直鎖状もしくは分枝鎖状のC₁-C₄-
アルキルを置き、あるいは



は、また、構造





の環系を表わすことができ、前記環系は環炭素上でメチルで置換されていてもよく、そして

R^* は水素、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、ベンジルまたは

-アミノベンジルを表わす、

の8-シアノ-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸誘導体類、およびそれらの製薬学的に有用な水和物または塩類、好ましくはアルカリ金属塩類、アルカリ土類金属塩類、銀塩類およびグアニジニウム塩類、およびそれらのエステル類の使用。

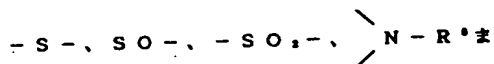
3 発明の詳細な説明

本発明は、新規な8-シアノ-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸誘導体類、それらの製造法およびこれらの化合物を含有する抗菌剤に関する。

好ましくはフッ素を表わし、

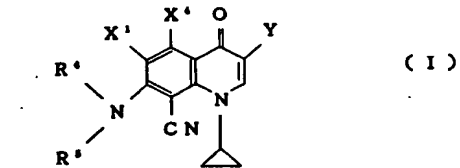
X^1 は水素またはハロゲン、好ましくはC1またはF、またはアルキル、好ましくはC₁-C₃-アルキル、とくにメチルを表わし、

R^1 および R^2 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、5員または6員の複素環族環を形成し、前記複素環族環は、環構成員として、さらに、原子または基-O-



または-CO-N-R^{*}を含有することができ、そしてC₁-C₃-アルキル、フェニルおよびシクロヘキシル（前記フェニルおよびシクロヘキシルは塩素、フッ素、臭素、メチル、フェニル、ヒドロキシル、メトキシ、ベンジルオキシ、ニトロまたはピペリジノで置換されていてもよい）、2-チエニル、ヒドロキシル、C₁-C₃-アルコキ

シ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、アミノメチル、メチルアミノメチルおよびエチルアミノメチルからなる群からの同一または異なる置換基で炭素原子上で1、2または3置換されていることができ、



式中、

Yはカルボキシル基、ニトリル基、エステル基-COOR¹または酸アミド基-CO-NR²R³を表わし、

R^1 はアルキル、好ましくはC₁-C₃-アルキルを表わし、そして

R^2 および R^3 は、互いに独立に水素またはアルキル、好ましくはC₁-C₃-アルキルを表わし、そして

R^3 は、また、置換されていてもよいフェニルであることができ、

X^1 は水素、ニトロ、アルキル、好ましくはC₁-C₃-アルキル、またはハロゲン、

シ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、アミノメチル、メチルアミノメチルおよびエチルアミノメチルからなる群からの同一または異なる置換基で炭素原子上で1、2または3置換されていることができ、

R^1 は水素、分枝鎖状もしくは直鎖状のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基（前記アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は1~6個の炭素原子を有し、そして1個または2個のヒドロキシル、アルコキシ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換されていてもよく、前記アルキルアミノまたはジアルキルアミノは各場合アルキル基について1~3個の炭素原子を有する）、シアノ基、アルコキシカルボニル基（前記アルコキシカルボニル基はアルコール部分において1~4個の炭素原子を有する）、フェニルアルキル基（フェニルアルキル基はフェニル基において置換されていてもよく、そして脂肪族部分に4個ま

での炭素原子を有する)、フェナシル基
(前記フェナシル基はヒドロキシル、メトキシ、塩素またはフッ素で1または2置換されているてもよい)、またはオキシアルキル基(前記オキシアルキル基は6個までの炭素原子を有する)を表わすか、あるいはさらにCOR'またはSO₂R'を表わし、R'は水素、直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル[前記アルキルは1~4個の炭素原子を有し、そしてアミノ、アルコキシカルボニル(前記アルコキシカルボニルはアルコール部分において1~3個の炭素原子を有する)、カルボキシル、C₁-C₃-アルコキシおよびハロゲン、例えば、塩素、臭素またはフッ素からなる系、列から1または2置換されているてもよい]、またはアミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ(前記アルキルアミノまたはジアルキルアミノは各場合アルキル基について1~3個の炭素原子を有する)を表わし、

水和物または塩類、好ましくはアルカリ金属塩類、アルカリ土類金属塩類、銀塩類およびグアニジニウム塩類、およびそれらのエステル類が提供される。

これらの化合物は高い抗菌活性(antibacterial activity)を有する。したがって、それらはヒトおよび動物の薬物のための活性化化合物として適する。それらは、また、他の抗菌剤の調製のための中間生成物として使用できる。

式(I)の好ましい化合物は、各記号が次の意味を有するものである:

Yはカルボキシル基、ニトリル基またはエステル基-COOR'を表わし、

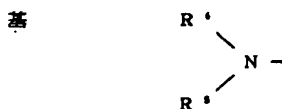
R'はメチルまたはエチルを表わし、

X'はフッ素を表わし、

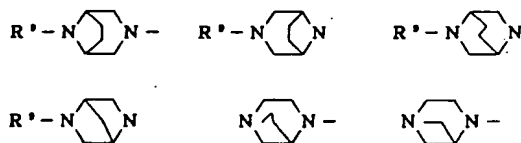
X'は水素を表わし、

R'およびR''は、それらが結合する窒素原子と一緒に、5員または6員の複素環族環を形成し、前記複素環族環は、環構成員として、さらに、酸素原子または基

R''は直鎖状もしくは分枝鎖状のC₁-C₃-アルキルを表わし、あるいは



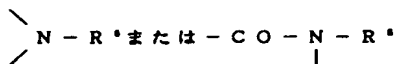
は、また、構造



の環系を表わすことができ、前記環系は環炭素上でメチルで置換されているてもよく、そして

R'は水素、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、ベンジルまたはp-アミノベンジルを表わす、

の新規な8-シアノ-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸誘導体類、およびそれらの製薬学的に有用な



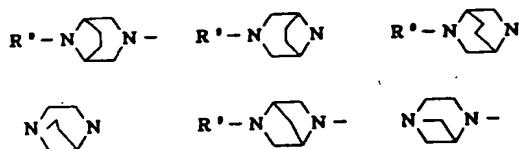
を含有することができ、そしてC₁-C₃-アルキル、シクロヘキシル、フェニル(前記フェニルは塩素、フッ素、臭素、メチル、フェニル、ヒドロキシル、メトキシ、ベンジルオキシ、ニトロまたはビベリジノで置換されているてもよい)、2-チエニルまたはヒドロキシルによって炭素原子上で1または2置換されていることができ、

R''は水素、分枝鎖状もしくは直鎖状のアルキル基(前記アルキル基は1~3個の炭素原子を有し、そして1個または2個のヒドロキシル基で置換されているてもよい)、フェナシル基、オキシアルキル基(前記オキシアルキル基は4個までの炭素原子を有する)または基COR'を表わし、

R'は水素またはC₁-C₃-アルキルを表わし、あるいは



は、また、構造



の環系を改変することができ、そして

R'は水素またはメチルを改変す。

式(I)のところに好ましい化合物は、各記号が次の意味を有するものである：

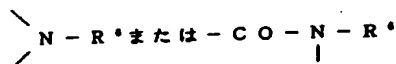
Yはカルボキシル基を改変し、

R'はメチルまたはエチルを改変し、

X'はフッ素を改変し、

X'は水素を改変し、

R'およびR''は、それらが結合する窒素原子と一緒に、5員または6員の複素環族環を形成し、前記複素環族環は、環構成員として、さらに、酸素原子または基



式中、

基X', X'およびYは前述の意味を有し、そして

X'はハロゲン、好ましくは塩素またはフッ素を改変す、

のキノリンカルボン酸誘導体類を、式III



式中、

R'およびR''は前述の意味を有する、

のアミン類と、適当ならば酸結合剤の存在下に、反応させる方法(方法A)によって得られる。

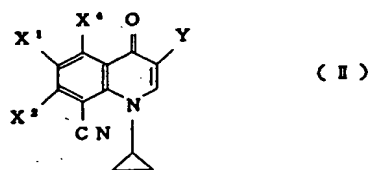
この方法は、式(III)のアミン中のR'およびR''が本発明による式(I)の化合物においてそれらが有する最終の意味をすでに有するようにして実施することは、必ずしも必要ではない。これと反対に、また、第1工程において基R'およびR''に対する前駆体を使用し、次いでこれらを1または2以上の反応工程においてR'および

を含有することができ、そしてC₁-C₃-アルキル、シクロヘキシル、フェニル(前記フェニルは塩素、フッ素、臭素、メチル、フェニル、ヒドロキシル、メトキシ、ベンジルオキシ、ニトロまたはピペリジノで置換されていてもよい)、2-チエニルまたはヒドロキシルによって炭素原子上で1または2置換されていることができ、

R'は水素、直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基(前記アルキル基は1~3個の炭素原子を有し、そして1個または2個のヒドロキシル基で置換されていてもよい)、フェナシル基、オキシアルキル基(前記オキシアルキル基は4個までの炭素原子を有する)または基COR'を改変し、

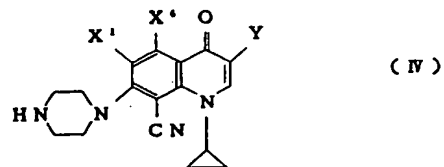
R'は水素またはC₁-C₃-アルキルを改変す。

本発明による式Iの化合物は、式II



R'の最終形態に転化することが可能である。

こうして、本発明による式(I)の化合物は、式(IV)



式中、

X', X'およびYは前述の意味を有し、そして

ピペラジニル基は、炭素原子上で、R'およびR''について記載した方法で、例えば、C₁-C₃-アルキル、2-チエニルおよび置換されていてもよいシクロヘキシルまたはフェニルからなる群からの1、2または3以上の基によって置換されることができ、

の7-(1-ピペラジニル)化合物を、式(V)



式中、

R^* は前述の意味を有するが、水素であることはできず、そして

X はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、アシルオキシ、エトキシ、フェノキシまたは4-ニトロフェノキシを表わす、の化合物と、適当ならば酸結合剤の存在下に、反応させる方法（方法B）によって得られる。

この反応手順において、7位置におけるピペラジニル基は、こうして、第1反応工程において、最初に述べた方法によって導入されることができ、これは既に本発明に従う化合物（IV）に導く一次いで他の所望の置換基、この場合において、例えば、 R^* 、を引続く工程において導入できる。

本発明による方法の他の実施態様において、本発明に従う（I）の化合物は、例えば、式（IV）の7-（1-ピペラジニル）キノリンカルボン酸誘導体（ここでピペラジニル基は、炭素原子上において、既に述べた方法で、例えば、 C_1-C_4 -

アルキル、2-チエニルおよび置換されていてもよいシクロヘキシルまたはフェニルからなる群からの1、2または3以上の基によって置換されることができ）を、式（VI）



式中、

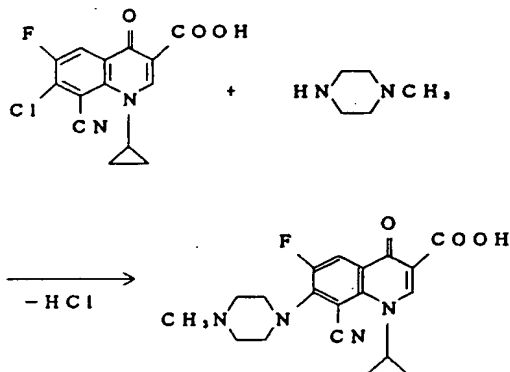
B はCN、 $CO-R^{10}$ またはまたは COO
 R^{11} を表わし、

R^{10} はメチルまたはエチルを表わし、そして

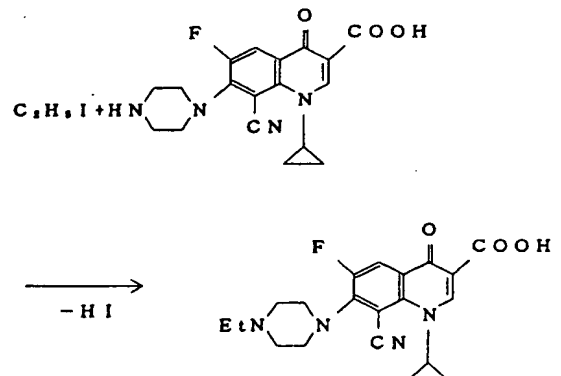
R^{11} はメチル、エチル、 n -プロピルまたは*i*-プロピルを表わす、

のミカエル（Michael）受容体と反応させる方法（方法C）によって得られる。

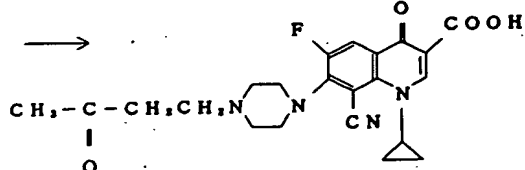
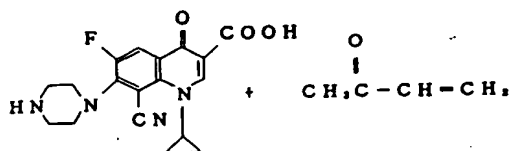
例えば、1-メチルピペラジンおよび7-クロロ-8-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を、最初に述べた方法に従う反応において、出発物質として使用すると、反応の過程は次の反応式によって表わすことができる：



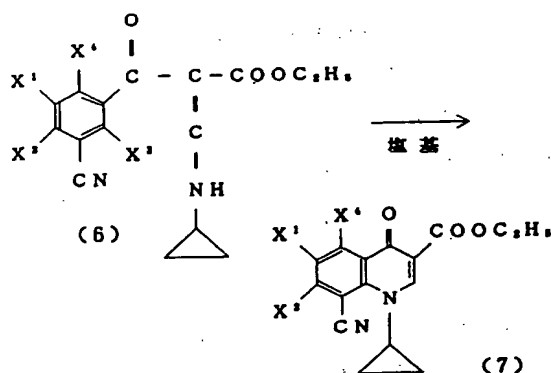
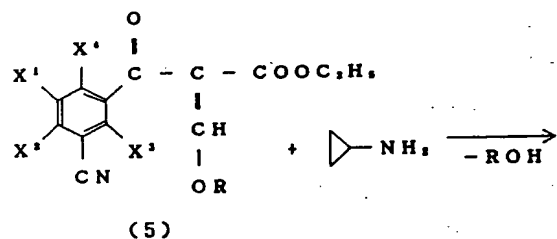
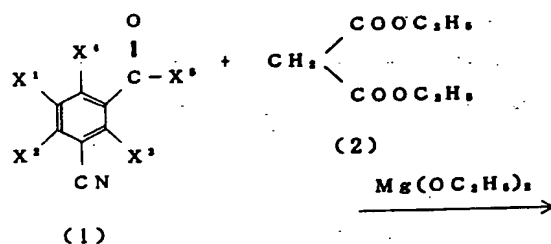
例えば、ヨ-化エチルおよび8-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-（1-ピペラジニル）-3-キノリンカルボン酸を、変更した方法に従う反応において、出発物質として使用すると、反応の過程は次の反応式によって表わすことができる：



ミカエル受容体との反応、例えば、出発物質として、8-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-（1-ピペラジニル）-3-キノリンカルボン酸の反応は、次の反応式によって表わすことができる：



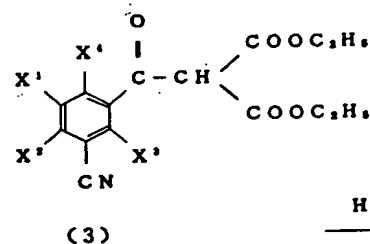
本発明による方法において出発物質として使用できる式(11)のキノリンカルボン酸は、次の反応式に従って調製できる(方法1)。



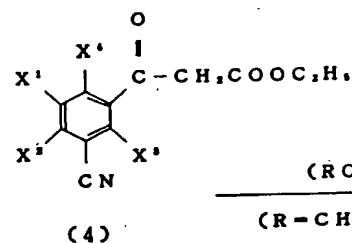
$X^1 = F, Cl, NO_2,$

X^1, X^2, X^3 は上に述べた通りであり、

$X^4 = Cl, Br, F.$

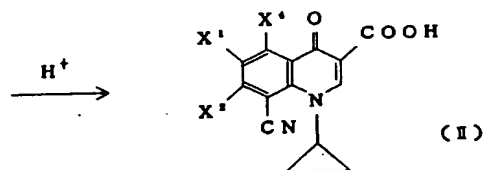


$H_2O (+)$



$(RO)_2CH$

$(R = CH_3, C_2H_5, C_3H_7)$



この反応式に従い、ジエチルマレエート(2)を対応するフッ化ベンゾイルまたは塩化ベンゾイル(1)でマグネシウムエチラートの存在下にアシル化して、ベンゾイルマレエート(3)【オ－ガニカム(Organicum)、第3版1964、438ページ】。

水性媒質中で触媒量の硫酸またはp-トルエンスルホン酸の存在下に部分的加水分解および脱カルボキシル化を実施すると、エチルベンゾイルアセテート(4)が優れた収率で生成し、これをトリエチルオルトホルメート/酢酸無水物でエチル3-エトキシアクリレート(5)に転化する。(5)とシクロプロピルアミンとを、溶媒、例えば、塩化メチレン、アルコール、クロロホルム、シクロヘキサン、またはトルエン中で、反応させ

ると、わずかに発熱性の反応において所望の中間生成物(6)が得られる。

環化反応(6)→(7)は、約60~300℃、好ましくは80~180℃の温度範囲において実施する。

使用できる希釈剤は、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、スルホラン、ヘキサメチルリン酸トリアミドおよび、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。

この反応段階のために考えられる酸結合剤は、カリウムtert-ブタノラート、ブチル-リチウム、リチウムフェニル、フェニルマグネシウムブロミド、ナトリウムメチラート、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムであり、とくに好ましくはフッ化カリウムおよびフッ化ナトリウムである。10モル%過剰の塩基を使用することは有益であることがある。

最後の工程において実施するエステル(7)の対応するカルボン酸への加水分解は、慣用の酸性または塩基性の条件下に実施することができる。

以上の反応のために十分に純粋である。

融点: 192℃(トルエン/石油エーテル)。

b) 3-アミノ-2,4-ジクロロ-5-フルオロ-安息香酸

254g(1モル)の2,4-ジクロロ-5-フルオロ-3-ニトロ-安息香酸を、1.8ℓのエタノール中で60gのラネーニッケルの存在下に、11~20℃で10バールの水素下に水素化し、この混合物をろ過し、そしてろ液を真空濃縮する。ペースト様残留物を水で混練し、そして結晶化した生成物を吸引ろ過し、水で洗浄し、そして乾燥する。

収率: 197g(理論値の88%)。

融点: 175-177℃、トルエンから: 184-187℃。

c) 2,4-ジクロロ-3-シアノ-5-フルオロ-安息香酸

56gの3-アミノ-2,4-ジクロロ-5-フルオロ-安息香酸を、700mlの半濃硫酸中で、2.5モルのNaNO₂を0~5℃において添

この合成の道筋において出発物質として使用する2,4-ジクロロ-3-シアノ-5-フルオロベンゾイルクロライドは、次のようにして得ることができる:

a) 2,4-ジクロロ-5-フルオロ-3-ニトロ安息香酸

40mlの濃硝酸を34mlの濃硫酸に、水冷しかつ攪拌しながら、滴々添加する。20.9gの2,4-ジクロロ-5-フルオロ安息香酸をこの硝酸化混合物中に少しずつ導入し、その時反応は45~50℃に上昇する。次いで、この混合物を90~100℃にさらに3時間加熱し、この混合物を室温に冷却し、そして350mlの好悪利-水上に注ぎ、沈殿を吸引ろ過し、そして水で洗浄する。湿った粗製生成物を30mlの熱メタノール中に溶解し、そして150mlのH₂Oをこの溶液に添加する。沈殿を冷時吸引ろ過し、CH₃OH/H₂Oで洗浄し、そして80℃で真空乾燥する。21.2gの2,4-ジクロロ-5-フルオロ-3-ニトロ-安息香酸が得られる。それはそれ

加することによってジアゾ化する。過剰の亜硝酸塩を尿素の添加によって分解する。次いで、ジアゾニウム塩溶液を27gのCuCNおよび200mlの4.5モルのNaCN溶液の混合物に0℃で滴々添加する。滴々添加の終了後、この混合物を80℃に加熱する。次いでそれを冷却し、固体を単離し、そして乾燥する。この固体(64.3g)をトルエンとともに沸騰させる。不溶性物質をろ過し、そして溶媒の大部分を蒸発させる。冷却すると、酸が結晶化する。

収量: 44g。

融点: 188-190℃; 再びトルエンから再結晶化すると、融点は203-205℃となる。

d) 2,4-ジクロロ-3-シアノ-5-フルオロ-安息香酸クロライド

25gの2,4-ジクロロ-3-シアノ-5-フルオロ-安息香酸および30mlの塩化チオニルを、ガスの発生がやむまで、沸騰させる。次いで、過剰の塩化チオニルを真空ストリッピングす

る。25.6 gの酸塩化物、融点69-72℃、
が得られる。

出発物質として使用するアミン類(III)は、
既知であるか、あるいは文献、米国特許第4,1
66,188号およびジャーナル・オブ・メディ
シナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、
16, 1116(1983)から知られている方
法によって得ることができる。対応する2-シク
ロヘキシルピペラジン類は、2-アリアルピペラ
ジン類から、接触水素化によって得られる：例え
ば、2-シクロヘキシルピペラジン(ワックス状、
融点71-73℃)。述べることのできる例は、
次の通りである：モルホリン、ピペリジン、チオ
モルホリン、ピロリジン、ピペラジン、N-メチ
ルピペラジン、N-エチルピペラジン、N-(2-
ヒドロキシエチル)-ピペラジン、N-ホルミ
ルピペラジン、2-メチルピペラジン、1,2-
ジメチルピペラジン、ジス-およびトランス-2,
5-ジメチルピペラジン、2-プロピルピペラジ
ン、2-イソプロピルピペラジン、2-イソブチ

5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン二塩酸塩、
8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.
1]オクタン二塩酸塩、3-メチル-3,8-ジ
アザビシクロ[3.2.1]オクタン二塩酸塩、3-
(4-アミノベンジル)-3,8-ジアザビシ
クロ[3.2.1]オクタン、3-エチル-3,8-
ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン、3-ベ
ンジル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オ
クタンおよび2-メチル-2,5-ジアザビシク
ロ[2.2.2]オクタン二塩酸塩。

出発物質として使用する式(V)の化合物は既
知である。述べることのできる例は、次の通りで
ある：ヨウ化メチル、臭化メチル、ヨウ化エチル、
臭化エチル、塩化エチル、塩化2-ヒドロキシエ
チル、塩化3-ヒドロキシプロピル、塩化4-ヒ
ドロキシブチル、臭化n-プロピル、ヨウ化i-
プロピル、臭化n-ブチル、臭化i-ブチル、塩
化sec-ブチル、塩化n-ペンチル、塩化3-メ
チルブチル、臭化n-ヘキシル、ギ酸-酢酸無水
物、酢酸無水物、プロピオン酸無水物、塩化アセ

ルピペラジン、2-ピペラジノン、1-メチル-
2-ピペラジノン、1-エチル-2-ピペラジノ
ン、2-シクロヘキシル-1-ピペラジン、2-
フェニルピペラジン、2-(4-クロロフェニル)-
ピペラジン、2-(4-フルオロフェニル)-
ピペラジン、2-(4-プロモフェニル)-ピペ
ラジン、2-(4-メチルフェニル)-ピペラジ
ン、2-(4-ピフェニル)-ピペラジン、2-
(4-メトキシフェニル)-ピペラジン、2-
(4-ベンジルオキシフェニル)-ピペラジン、
2-(4-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン、
2-(4-ニトロフェニル)-ピペラジン、2-
(3-ニトロフェニル)-ピペラジン、2-(4-
ピペリジノフェニル)-ピペラジン、2-(3,
4-ジメトキシフェニル)-ピペラジン、2-
(3,4,5-トリメトキシフェニル)-ピペラジ
ン、2-(3-ジメトキシ-6-メチル)-ピペ
ラジン、2-(2-チエニル)-ピペラジン、3-
アミノピロリジン、2,5-ジアザビシクロ
[2.2.1]ヘプタン二塩酸塩、2-メチル-2,

チル、塩化クロロアセチル、塩化ジクロロアセチ
ル、臭化プロモアセチル、塩化ブチリル、塩化4-
クロロブチリル、塩化イソブチル、N-(tert-
ブトキシカルボニル)-グリシン4-ニトロフェ
ニルエステル、N-(tert-ブトキシカルボニル)-
アラニン4-ニトロフェニルエステル、N-
(tert-ブトキシカルボニル)-ロイシン4-ニ
トロフェニルエステル、N-(tert-ブトキシカ
ルボニル)-バリン4-ニトロフェニルエステル、
塩化3-メトキシプロピオニル、メチルクロロカ
ーボネート、エチルクロロカーボネート、n-ブ
チルクロロカーボネート、ジエチルカーボネート、
塩化シアン、ジフェニルカーボネート、臭化シア
ン、塩化ジメチルカルバモイル、塩化メタンスル
ホニル、塩化エタンスルホニル、塩化プロパン-
1-スルホニルおよびギ酸。

本発明に従って使用できる式(VII)の化合
物は既知である。述べることのできる例は、次の
通りである：アクリロニトリル、メチルビニルケ
トン、メチルアクリレートおよびエチルアクリレ

ート。

方法Aに従う(III)と(III)との反応は、希釈剤、例えば、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、スルホラン、水、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノールまたはグリコールモノメチルエーテル、またはピリジン。これらの希釈剤の混合物を使用することもできる。

すべての慣用の有機または無機の酸結合剤を、酸結合剤として使用できる。これらは、好ましくは、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、有機アミンおよびアミジンを包含する。とくに適当であるとして述べるこのできる特定の例は、次の通りである：トリエチルアミン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-1-エン(DBU)または過剰のアミン(III)。

反応温度は実質的な範囲内で変化できる。反応

当であるとして述べるこのできる特定の例は、次の通りである：トリエチルアミン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)または1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-1-エン(DBU)。

反応温度は実質的な範囲内で変化できる。反応は、一般に、約20～180℃、好ましくは40～110℃において実施する。

反応は常圧下を実施できるが、また加圧下を実施できる。反応は、一般に、約1～約100バール、好ましくは1～10バールの加圧下を実施する。

方法Bによって本発明による方法を実施するとき、化合物(IV)の1モルにつき、1～4モル、好ましくは1～1.5モルの化合物(V)を使用する。

(IV)と(VI)との反応(方法C)は、好ましくは、希釈剤、例えば、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-

は、一般に、約20～200℃、好ましくは80～180℃において実施する。

反応は常圧下にあるいは加圧下を実施できる。反応は、一般に、約1～約100バール、好ましくは1～10バールの加圧下を実施する。

本発明による方法を実施するとき、カルボン酸(II)の1モルにつき、1～15モル、好ましくは1～6モルのアミン(III)を使用する。

(IV)と(V)との反応は、好ましくは、希釈剤、例えば、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、水、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノールまたはグリコールモノメチルエーテル、またはピリジンを使用して実施する。これらの希釈剤の混合物を使用することもできる。

使用できる酸結合剤は、すべての慣用の無機および有機の酸結合剤である。これらは、好ましくは、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、有機アミンおよびアミジンを包含する。とくに適

な-プロパノール、グリコールモノメチルエーテルまたはこれらの希釈剤の混合物中で実施する。

反応温度は実質的な範囲内で変化できる。反応は、一般に、約20～150℃、好ましくは50～100℃において実施する。

反応は常圧下を実施できるが、また加圧下を実施できる。反応は、一般に、約1～約100バール、好ましくは1～10バールの加圧下を実施する。

方法Cによって本発明による方法を実施するとき、化合物(IV)の1モルにつき、1～5モル、好ましくは1～2モルの化合物(VI)を使用する。

実施例中に述べる化合物に加えて、特定の述べることができる新規な活性化合物は、次の通りである：8-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4-モルホリニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(3-フェ

ニル-1-ビペラジニル)-3-キノリンカルボン酸、6-クロロ-8-シアノ-1-シクロプロビル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ビペラジニル)-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-オキソ(4-チオモルホリニル)-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(1-ビペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-8-シアノ-1-シクロプロビル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ビペラジニル)-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビル-7-(3-エチルアミノ-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビル-7-(3-エチルアミノメチル-1-

キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビル-1,4-ジヒドロ-7-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-6-ニトロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビル-1,4-ジヒドロ-6-ニトロ-4-オキソ-7-(1-ビペラジニル)-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビル-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチル-1-ビペラジニル)-6-ニトロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビル-1,4-ジヒドロ-6-ニトロ-4-オキソ-7-(3-フェニル-1-ビペラジニル)-3-キノリンカルボン酸、6-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-8-シアノ-1-シクロプロビル-1,4-ジヒドロ-6-ニトロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビル-5,6-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ビペラジニル)-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビ

ピロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビル-7-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]オクト-5-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビル-7-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、6-クロロ-8-シアノ-1-シクロプロビル-7-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]ヘプト-3-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、6-クロロ-8-シアノ-1-シクロプロビル-1,4-ジヒドロ-7-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-4-オキソ-3-

ル-5,6-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ビペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、5-クロロ-8-シアノ-1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ビペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、5-クロロ-8-シアノ-1-シクロプロビル-7-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、5-クロロ-8-シアノ-1-シクロプロビル-7-(3-エチルアミノ-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-(1-ビペラジニル)-3-キノリンカルボン酸、7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-8-シアノ-1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

8-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-(3-フェニル-1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロピル-7-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]-オクト-3-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロピル-7-(3-エチルアミノ-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、8-シアノ-1-シクロプロピル-5,6-ジメチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸、および8-シアノ-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-5,6-ジメチル-4-オキソ-7-(1-ピロリジニル)-3-キノリンカルボン酸。

次の実施例により、本発明を説明する。

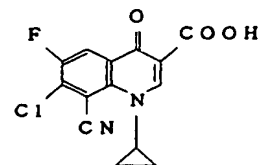
実施例 1

び3 mlの濃 H_2SO_4 を添加する。有機相を分離し、水性相をトルエンで抽出し、そして一緒にした有機相を飽和 $NaCl$ で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮する。

残留物(16.7 g)を、20 mlの水および0.35 gのp-トルエンスルホン酸とともに4.5時間沸騰させる。次いで、この混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、有機相を塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮する。11.6 gの残留物が残る。

残留物を150℃に8.7 gのオルトホルメートおよび9.8 gの酢酸無水物と一緒に2時間加熱し、そしてこの混合物を引続いて120～130℃で、まず大気圧下に、次いで高真空下に濃縮する。12.7 gのエチル2-(2,4-ジクロロ-3-シアノ-5-フルオロベンゾイル)-3-エトキシアクリレートが油として得られる。

2.5 gのシクロプロピルアミンを30 mlのエタノール中の12.7 gのこの化合物に、水で冷却しながら、添加し、そしてこの混合物を室温



7-クロロ-8-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

1.2 gのマグネシウムのけずり屑を3 mlのエタノールおよび0.3 mlの CCl_4 中に撹拌しながら入れ、そして、反応が開始した時、5 mlの $EtOH$ および18 mlのトルエンを50～60℃において滴々添加する。この混合物を引続いてこの温度で1時間撹拌し、そして-5℃～-10℃に冷却し、5 mlのトルエン中の11 gの塩化2,4-ジクロロ-3-シアノ-5-フルオロベンゾイルの溶液を添加し、この混合物を0℃でさらに1時間撹拌し、そして室温で一夜放置する。次いで、それを冷却し、20 mlの水およ

で2時間撹拌する。その後、それを30 mlの水とともに撹拌し、水中で冷却し、そして沈殿した固体を分離し、水で洗浄し、そして乾燥する。

11.8 gのエチル2-(2,4-ジクロロ-3-シアノ-5-フルオロベンゾイル)-3-シクロプロピルアミノアクリレート、融点65～67℃、が得られる。

41.2 gのこの化合物および13.6 gの $KOtBu$ を、500 mlのジオキサン中で室温において24時間撹拌する。次いで、水を添加し、そしてこの混合物を CH_2Cl_2 で抽出する。

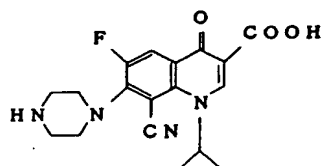
有機相を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮する。残留物をイソプロパノールとともに撹拌する。得られる固体を単離し、そして乾燥する。18.0 gのエチル7-クロロ-8-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボキシレート、融点162～165℃、が得られる。

1 gのこの化合物を140～145℃に3.5 mlの酢酸、3 mlの水および0.3 mlの硫酸

と一緒に4時間加熱する。次いで、この混合物を水で希釈し、そして固体を単離する。0.7 gの標題化合物、281~282℃、が得られる。

実施例 2

8-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸

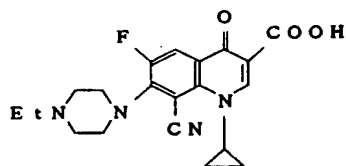


0.5 gの実施例1からの生成物および0.42 gのピペラジンを、8 mlのジオキサンの中で3時間煮沸させる。次いで、この混合物を真空濃縮し、そして8 mlの水を残留物に添加する。形成した溶液をHClで中性にじ、沈殿した固体を単離し、洗浄し、そして乾燥する。

収量：0.4 gの標題化合物。

実施例 4

8-シアノ-1-シクロプロピル-7-(4-エチル-1-ピペラジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸



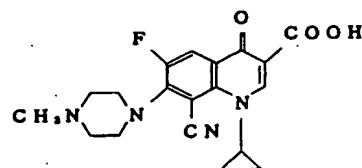
0.5 gの実施例1からの生成物および0.55 gのN-エチルピペラジンを、8 mlのジオキサン中で3時間煮沸させる。次いで、この混合物を真空濃縮する。残留物を水中に取り、そして中性にする。この混合物を塩化メチレンで抽出し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮する。0.5 gの標題化合物、融点>300℃、が残る。

実施例 5

融点：>300℃。

実施例 3

8-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸

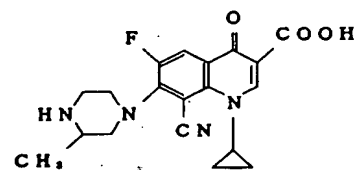


0.5 gの実施例1からの生成物および0.48 gのN-メチルピペラジンを、8 mlのジオキサン中で3時間煮沸させる。次いで、この混合物を真空濃縮し、水を残留物に添加し、そして形成した溶液を中性にする。沈殿した固体を単離し、水で洗浄し、そして乾燥する。

収量：0.5 gの標題化合物。

融点：264~265℃。

8-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸



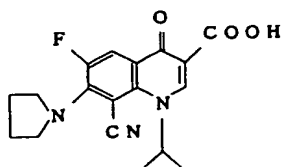
0.5 gの実施例1からの生成物および0.48 gの2-メチルピペラジンを、8 mlのジオキサン中で3時間煮沸させる。次いで、この混合物を真空濃縮し、そして水を残留物に添加する。

溶液が中性になるまで、1NのHClを添加する。0.4 gの標題化合物、融点>300℃、が残る。

実施例 6

8-シアノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピ

ロリジニル) - 3 - キノリンカルボン酸



3.05 g の実施例 1 からの生成物および 2.5 mg のピロリジンを、50 ml のジオキサン中で 3 時間沸騰させる。この混合物を真空濃縮し、そして残留物を水中に対してする。この混合物を 1 N の化合物親水性で中性にする。沈殿した固体を吸引ろ過し、乾燥し、およびアセトニトリルとともに攪拌する。1.8 g の標題化合物、融点 174 ~ 276 °C、が得られる。

本発明による錠剤の実施例

各錠剤は、次の成分を含有する：

実施例 5 の化合物	583.0 mg
微結晶質セルロース	55.0 mg
トウモロコシ澱粉	72.0 mg

ホンアミド類およびテトラサイクリン類に対して耐性の微生物に対して広い抗菌性を示すと同時に低い毒性を有する。

これらの有用な性質のため、本発明による化合物は、薬物中の化学療法的に活性化化合物として、および無機および有機の材料、とくにすべてのタイプの有機材料、例えば、ポリマー、潤滑剤、塗料、繊維、皮革、紙および木材、および食物および水の保存のための材料として使用できる。

本発明による化合物は、非常に広いスペクトルの微生物に対して活性である。これらの化合物の助けにより、グラム陽性およびグラム陰性の細菌および細菌様微生物を防除することができ、そしてこれらの病原体によって生ずる病気は予防、軽減および／または治療することができる。

本発明による化合物は、とくに細菌および細菌様有機体に対して活性である。したがって、それらはこれらの病原体によって引き起こされる局所および全身の感染の予防および化学療法のためのヒトおよび動物の薬物においてとくに適当である。

ポリ (1 - ビニル - 2 - メチ

ルピロリドン) 不溶性	30.0 mg
高度に分散した二酸化ケイ素	5.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	5.0 mg
—	750.0 mg

ラッカーシェル (lacquer shell) は、次の成分を含有する：

ポリ (O - ヒドロキシプロ	
ビル - O - メチル K) - セル	
ロース	6.0 mg
マクロゴル (Macrogol)	
4000 推奨 INN	2.0 mg
ポリエチレングリコール (DA	
B)	
酸化チタン (IV)	2.0 mg
—	10.0 mg

本発明による化合物は、グラム陽性およびグラム陰性の微生物に対して、とくに腸内細菌科—なかでも種々の抗生物質、例えば、ペニシリン類、セファロスポリン類、アミノグリコシド類、スル

次の病原体およびそれらの混合体によって引き起こされる局所および／または全身の病気を処置および／または予防することができる：グラム陽性球菌、例えば、ブドウ球菌 [スタフィロコッカス・アウレウス (Staphy. aureus) および スタフィロコッカス・エピデルミジス (Staphy. epidermis) および連鎖球菌 [ストレプトコッカス・アガラクチエ (Strept. agalactiae)、ストレプトコッカス・フェカリス (Strept. faecalis)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (Strept. pneumoniae) およびストレプトコッカス・ピオゲネス (Strept. pyogenes) ; グラム陰性球菌 [ナイセリア・ゴノロエエ (Neisseria gonorrhoea) およびグラム陰性桿状バチルス、例えば、腸内細菌科、例えば、大腸菌、ヘモフィルス・インフルエンザエ (Haemophilus influenzae)、シトロバクテル (Citrobacter) [シトロバクテル・フレウンジイイ (C. freundii) およびシトロバクテル・ジベルニス (C. divernis)、サルモネラ属およびシ

セラ属；およびさらにクレブシエラ属〔クレブシエラ・ニューモニエ (Klebs. pneumoniae) およびクレブシエラ・オキシトカ (Klebs. oxytoca)、エンテロバクテル (Enterobacter) 〔エンテロバクテル・エロゲネス (Ent. aerogenes) およびエンテロバクテル・アグロメランス (agglomerans)、ハフニア (Hafnia)、セラチア属〔セラチア・マルセンズ (Serr. marcescens)〕、プロテウス (Proteus) 〔プロテウス・ミラビリス (Pr. mirabilis)、プロテウス・レッグリス (Pr. rettgeri) およびプロテウス・ブルガリス (Pr. vulgaris)〕、プロビデンシア (Providencia)、エルシニア (Yersinia) およびアシネトバクテル (Acinetobacter)。その上抗菌スペクトルは、次のものを包含する：シュードモナス (Pseudomonas) 属〔シュードモナス・アエルギノーサ (Pseudomonas aeruginosa) およびシュードモナス・マルトフィリア (Pseudomonas maltophilia) および厳格に嫌気性細菌、例えば、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides

立腺炎、副こうがん炎、胃腸感染、骨および関節の感染、囊腫性線維症、皮膚の感染、手術後の創傷感染、膿瘍、結合織炎、創傷感染、感染した火傷、火傷創傷、口腔中の感染、歯科手術後の感染、骨髓炎、敗血病性関節炎、胆嚢炎、虫垂炎をともなう腹膜炎、胆管炎、腹内膿瘍、脾各々、静脈洞炎、乳突炎、乳腺炎、扁桃炎、発疹チアス、髄膜炎および神経系の感染、耳管炎、子宮内膜炎、性器の感染、骨盤腹膜炎および眼の感染。

他の種ならびにヒトにおける細菌の感染を、また、処置することができる。述べることのできる例は、次の通りである：

ブタ：大腸の下痢、腸性中毒症、敗血症、赤痢、サルモネラ症、乳腺炎—子宮菌層炎—無乳症候群および乳腺炎。

反すう動物（ウシ、ヒツジ、ヤギ）：下痢、敗血症、気管支肺炎、サルモネラ症、パスツレラ菌感染症、マイコプラスモシス (mycoplasmosis) および性器の感染。

ウマ：種々のタイプの気管支肺炎、化膿性関節

fragilis)、代表的にはペプトコッカス (Peptococcus) 属、ペプトストレプトコッカス (Peptostreptococcus) 属およびクロストリジウム (Clostridium)；およびさらにマイコプラズマ (Mycoplasma) 〔マイコプラズマ・ニューモニエ (M. pneumoniae)、マイコプラズマ・ホミニス (M. hominis) およびマイコプラズマ・ウレアリチウム (M. urealyticum) およびマイコバクテリア、例えば、結核菌。

上の病原体のリストは純粋に例示であり、そして限定的に解釈すべきではない。前述の病原体または混合感染によって引き起こされることがあり、そして本発明による化合物によって予防、軽減または治癒することができる病気の述べることのできる例は、次の通りである：ヒトにおける伝染病、例えば、耳炎、咽頭炎、肺炎、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎、心内膜炎、全身の感染、気管支炎（急性および慢性）、敗血性感染、上部の気道の病気、散在性パンブロンキオリチス (panbronchiolitis)、肺気腫、赤痢、腸炎、肝腫瘍、尿道炎、前

炎、分娩および分娩後の感染およびサルモネラ症。

イスおよびネコ：気管支肺炎、下痢、皮膚炎、耳炎、尿道感染および前立腺炎。

家禽（ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ハト、観賞用鳥類など）：マイコプラスモシス (mycoplasmosis)、大腸菌の感染、慢性の気道の感染、サルモネラ症、パスツレロシス (pasteurellosis) およびおうむ病。

細菌の感染は、また、有用なおよび観賞用の魚類の飼育において処置できる。抗菌スペクトルは、前述の病原体を越えて、それ以上の病原体の抗菌スペクトル、例えば、パスツレラ属、ブルセラ菌、カンピロバクテル (Campylobacter)、リステラ菌、エリジベリトリックス (Erysipelothrix)、コリネバクテリウム、ボレリア菌、トレボネマ、ノカルシア、リケッチアおよびエルジニアに及ぶ。

本発明は、無毒の不活性の製薬学的に適当な賦形剤に加えて、本発明の化合物の1または2種以上を含んでなる製薬学的組成物または本発明の化合物の1または2種以上から成る製薬学的組成物、

およびこれらの製薬学的組成物を調製する方法を包含する。

本発明は、また、投与単位の形態の製薬学的調製物を包含する。これは、製薬学的調製物が個々の部分の形態、例えば、錠剤、被覆された錠剤、カプセル剤、ビル、坐薬およびアンプル剤の形態であることを意味し、その活性化合物の含量は個々の投与量の数分の1あるいは多数倍に相当する。投与単位は、例えば、1、2、3または4倍の個々の投与量、あるいは個々の投与量の1/2、1/3または1/4を含有することができる。個々の投与量は、好ましくは、1回の投与で与えられかつ通常1日量の全部、半分または3分の1または4分の1に相当する量の活性化合物を含有する。

無毒の不活性の製薬学的に適当な賦形剤とは、すべての種類の固体、半固体または液体の希釈剤、充填剤および配合助剤であると解釈すべきである。

錠剤、被覆された錠剤、カプセル剤、ビル、丸剤、坐薬、溶液、懸濁液および乳濁液、泥膏、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、粉末およびス

物。
錠剤、被覆された錠剤、カプセル剤、ビルおよび顆粒剤は、普通の被膜および外殻を含有することができ、これらは不透明化剤を含むことができ、そして、また、活性化合物の1種または2種以上のみを、あるいは優先的に、腸管の特定の部分において、必要に応じて遅延した方法で、放出するような組成物であることができ、ここで使用できる埋め込み組成物の例はポリマー物質およびワックスである。

活性化合物の1種または2種以上は、必要に応じて前述の賦形剤の1種または2種以上と一緒に、マイクロカプセル化した形態にすることもできる。

坐薬は、活性化合物の1種または2種以上に加えて、普通の水溶性または水不溶性の賦形剤、例えば、ポリエチレングリコール、脂肪、例えば、カカオ脂肪、高級エステル、(例えば、C₁₂-アルコールとC₁₈-脂肪酸とのエステル)またはこれらの物質の混合物を含有することができる。

軟膏、泥膏、クリームおよびゲルは、活性化合

物を好ましい製薬学的調製物として述べることができる。

錠剤、被覆された錠剤、カプセル剤および顆粒剤は、活性化合物の1種または2種以上を、次の普通の賦形剤と一緒に含有できる：(a) 充填剤および増量剤、例えば、澱粉、ラクトース、グルコース、マンニトールおよびシリカ、(b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩類、ゼラチンおよびポリビニルピロリドン、(c) 保湿剤、例えば、グリセロール、(d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウムおよび重炭酸ナトリウム、(e) 溶解遅延剤、例えば、パラフィン、および(f) 吸収促進剤、例えば、第四アンモニウム化合物、(g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールまたはグリセロールモノステアレート、(h) 吸着剤、例えば、カオリンおよびベントナイト、および(i) 潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムおよび固体のポリエチレングリコール、または上の(a)～(i)に記載した物質の混合

物の1種または2種以上に加えて、普通の賦形剤、例えば、動物性および植物性の脂肪、ワックス、パラフィン、澱粉、トラガカント、セルソース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、シリカ、タルクおよび酸化亜鉛またはこれらの混合物を含有することができる。

散剤およびスプレーは、活性化合物の1種または2種以上に加えて、普通の賦形剤、例えば、ラクトース、タルク、シリカ、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末またはこれらの物質の混合物を含有することができる。スプレーは、慣用の噴射剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素をさらに含有することができる。

溶液および乳濁液は、活性化合物の1種または2種以上に加えて、慣用の賦形剤、例えば、溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油、ことに

綿実油、落花生油、トウモロコシ胚油、オリーブ油、ヒマシ油およびごま油、グリセロール、グリセロールホルマール、テトラヒドロフルフリールアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、またはこれらの混合物を含有することができる。

非経口の投与のために、溶液および乳濁液は、また、血液と等張性の無菌の形態にすることができる。

懸濁液は、活性化合物の1種または2種以上に加えて、慣用の賦形剤、例えば、液状希釈剤、例えば、水、エチルアルコールまたはプロピレングリコール、懸濁剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンのエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカント、またはこれらに混合物を含有することができる。

前述の配合形態は、また、染料、防腐剤および、芳香および風味を改良する添加剤、例えば、ペパ

0.5～約500mg/kg体重、好ましくは5～100mg/kg体重の合計量で、適当ならば数回に分けて投与することが有利であることがわかった。個々の投薬物は、好ましくは、本発明による活性化合物の1種または2種以上を約1～約250mg/kg体重、とくに3～60mg/kg体重の量で含有する。しかしながら、前述の投薬量からはずれなければならないことがあり、特にそのことは処置すべき患者の性質および体重、病気の性質および重さ、調製物の性質および薬剤の投与方法、投与を行う時間または間隔に依存する。

かくして、ある場合には、活性化合物は前述の量よりも少量で十分であり、一方他の場合には前記量を超えなければならない場合も起こるであろう。必要な特定の最適な投与量および活性化合物の投与方法は、この分野に精通するものにとっては、その専門知識に基づき容易に決定することができる。

新規な化合物は、飼料または飼料配合物または

ーミント油およびユーカリ油、および甘味剤、例えば、サッカリンを含有することができる。

治療学的に活性な化合物は、好ましくは、前述の製薬学的調製物中に、全混合物の約0.1～99.5重量%、好ましくは約0.5～95重量%の量で存在する。

前述の製薬学的調製物は、また、本発明による化合物に加えて、他の製薬学的に活性な化合物を含有することができる。

前述の製薬学的調製物は、既知の方法に従い通常の方法で、活性化合物の1種または2種以上を賦形剤の1種または2種以上と混合することによってつくられる。

活性化合物または製薬学的調製物は、局所的、経口的、非経口的、腹腔内および/または経直腸的に、好ましくは経口的または非経口的に、例えば、静脈内または筋肉内に投与することができる。

一般に、人間の医学および獣医学において、所望の結果を得るためには、本発明による活性化合物の1種または2種以上を24時間毎に約

飲料水と一緒に、普通の濃度および配合で投与できる。これによって、グラム陰性およびグラム陽性の細菌による感染は、要望、軽減および/または治療することができ、これによって生長の促進および飼料の利用の改良を達成することができる。

特許出願人 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト

代理人 弁理士 小田島 平 吉



第1頁の続き

⑦発明者	ウベ・ペーターゼン	ドイツ連邦共和国デー5090レーフェルクーゼン1・アウフ デムフォルスト 4
⑦発明者	インゴ・ハラール	ドイツ連邦共和国デー5600ブツベルタール1・ドルンレー スヘンベーク 4
⑦発明者	カルル・ゲオルク・メ ツツガー	ドイツ連邦共和国デー5600ブツベルタール1・パールケシ ュトラーセ 75
⑦発明者	ライナー・エンダーマ ン	ドイツ連邦共和国デー5600ブツベルタール1・インデンビ ルケン 152アー
⑦発明者	ハンス・ヨアヒム・ツ アイラー	ドイツ連邦共和国デー5620フェルベルト15・エルスベーカ ーシュトラーセ 46

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.